CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a.2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

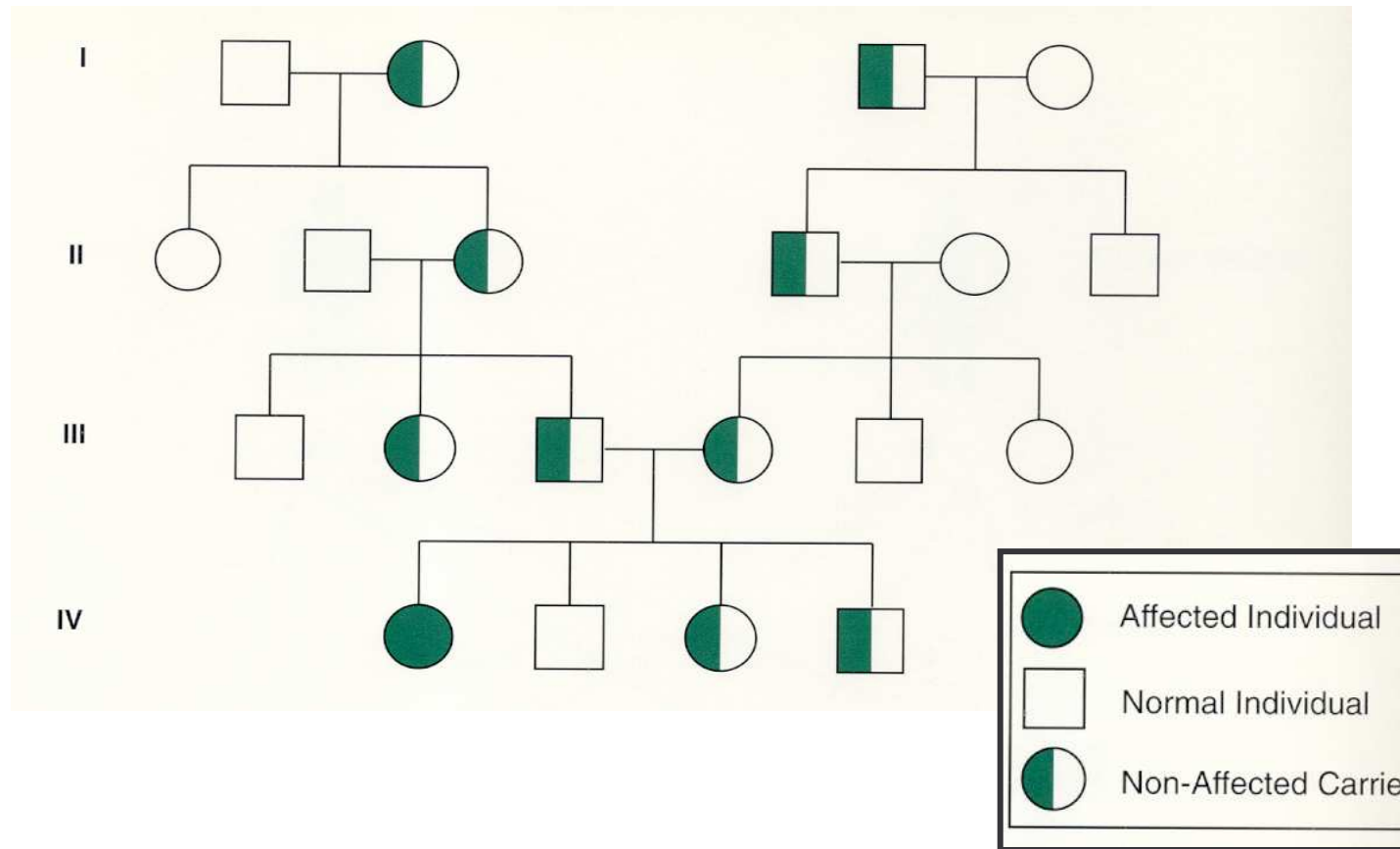
23.11.2011

Lezioni N. 39-40

Caratteri Autosomici Recessivi (AR)

(Neri-Genuardi cap. 5, 8, 26)

Portatore, Eterogeneità genetica, Consanguineità, Screening

Albero genealogico ereditarietà AR

Counseling aids for geneticists, Greenwood Genetic Center 1995

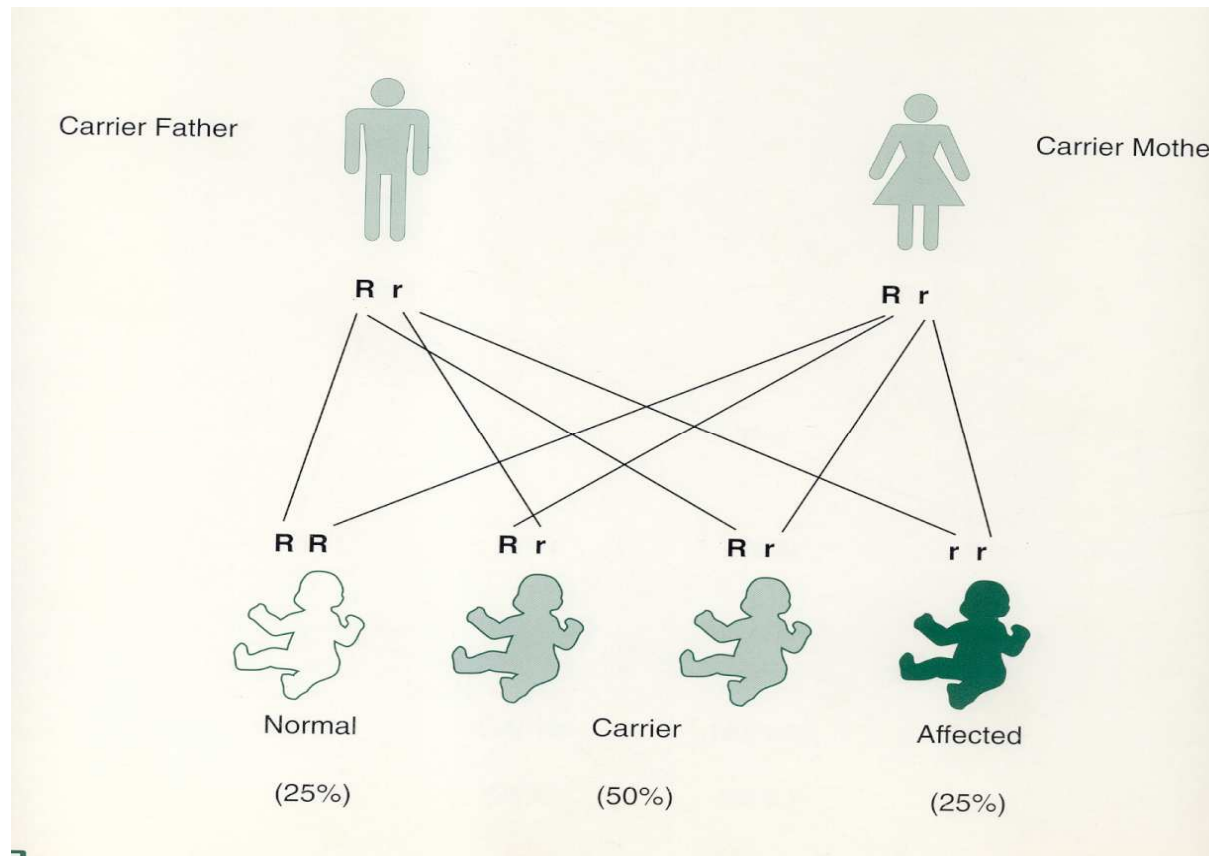
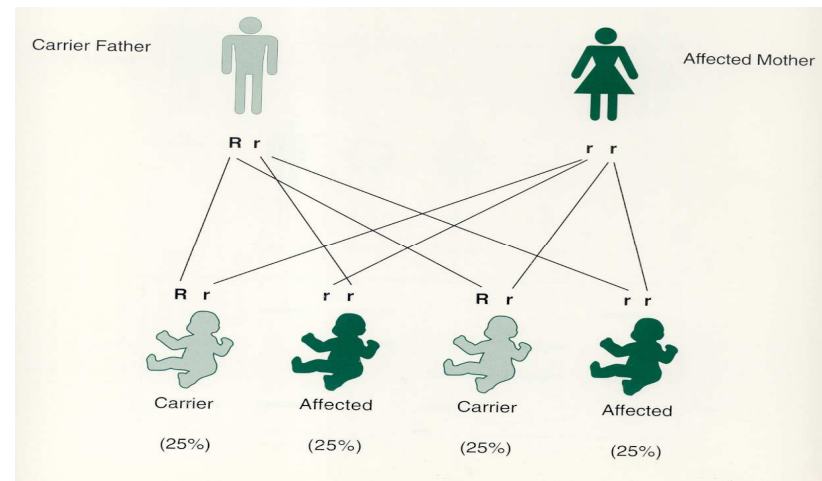
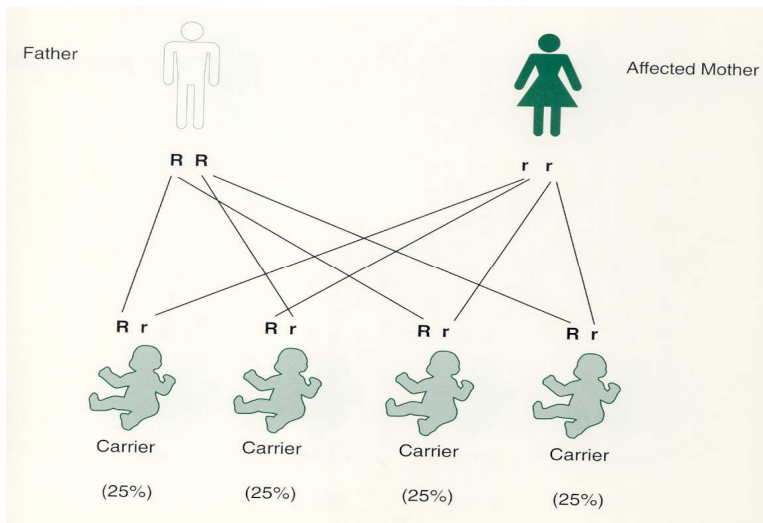
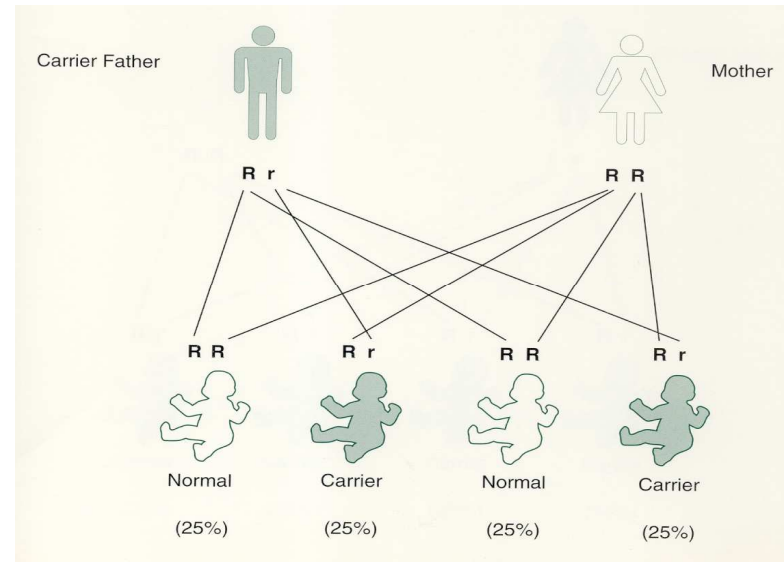
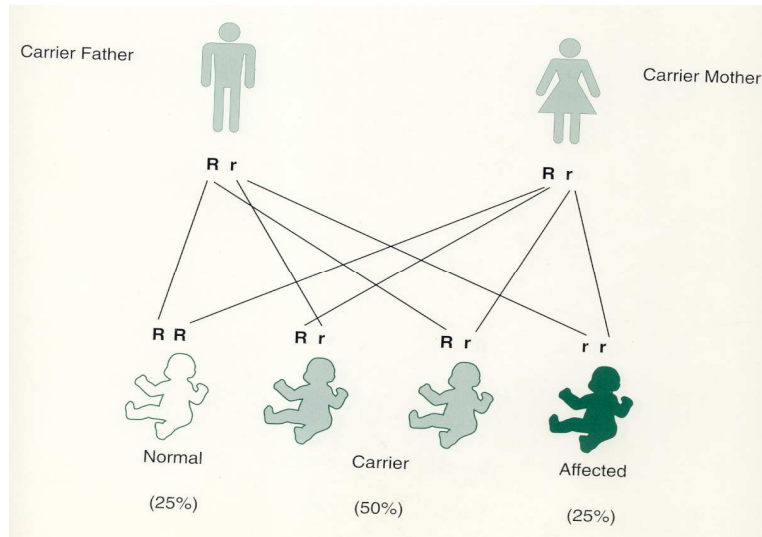
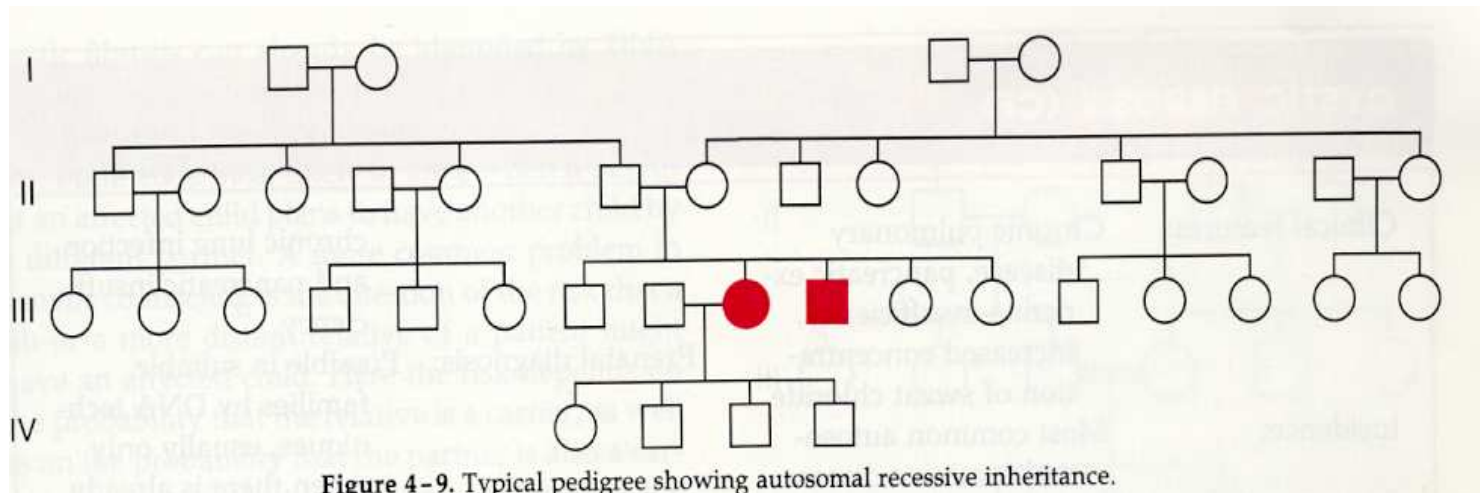
Segregazione di un carattere AR
(genitori portatori)

Segregazione AR: famiglie diverse

Albero genealogico per un carattere AR

Figure 4-9. Typical pedigree showing autosomal recessive inheritance.

Se vi sono più affetti nell'albero genealogico sono di solito disposti orizzontalmente

Thompson & Thompson, Genetics in Medicine, Saunders 1991

Criteri per distinguere ereditarietà AR

- Se il carattere appare in più di un membro della famiglia, appare solitamente solo nella fratria
- Maschi e femmine sono egualmente affetti
- Il rischio di ricorrenza per ogni figlio di portatori è 1/4
- I genitori della persona affetta possono essere consanguinei, particolarmente se il gene è raro

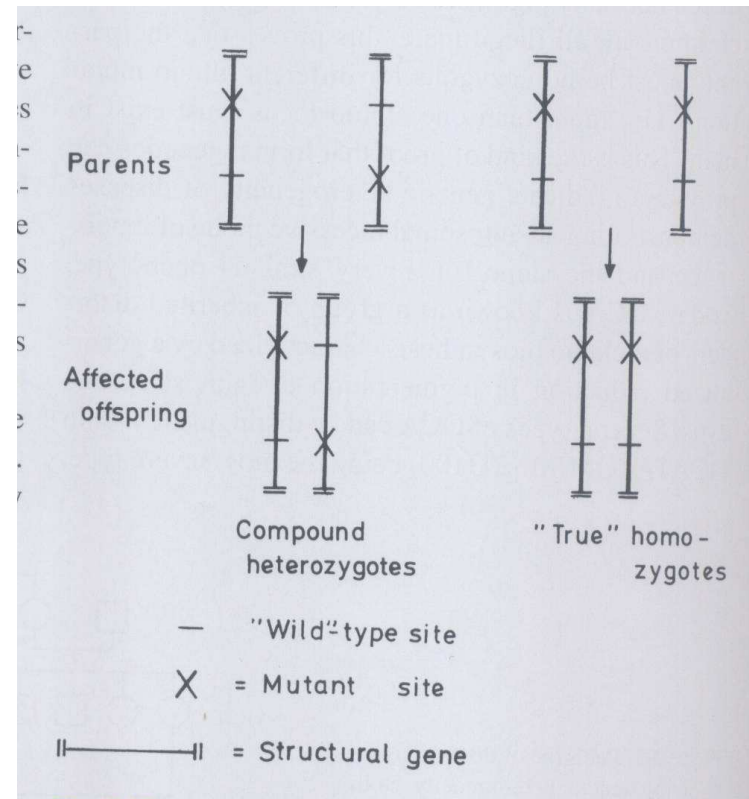
Frequenza di alcune malattie AR

Tabella 10.1 Malattie autosomiche recessive e frequenza dei portatori

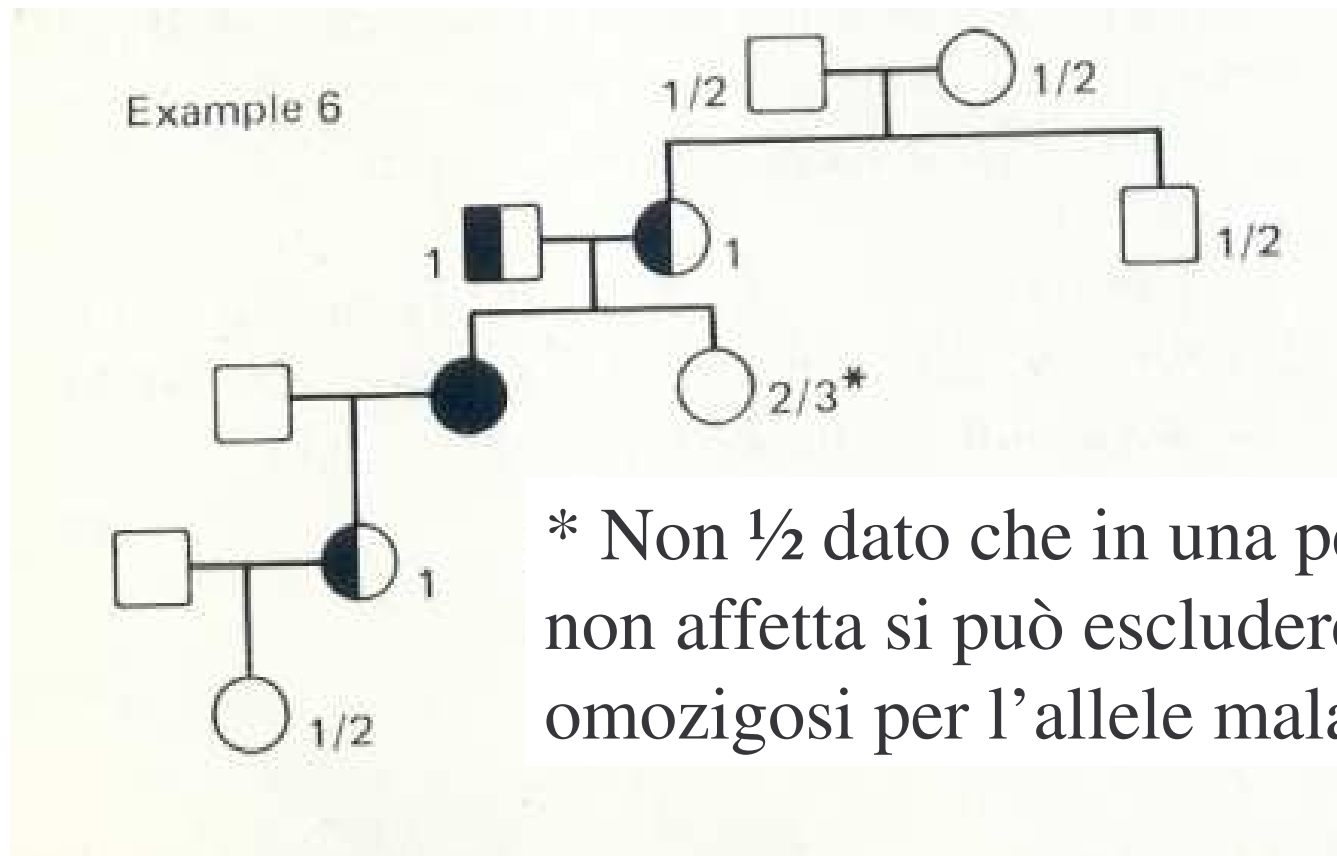
Malattia	Frequenza di affetti alla nascita	Frequenza dei portatori
Fibrosi cistica	1/2000	1/23
Sordità congenita	1/5000	1/35
Fenilchetonuria	1/10.000	1/50
Albinismo (tirosinasi negativo)	1/40.000	1/100
Alcaptonuria	1/100.000	1/160

Connor e Ferguson-Smith, Principi di Genetica Medica, Esculapio 1986

AR: eterozigoti composti ed omozigoti veri

Vogel e Motulsky Human Genetics 4° ed 2010

PORTATORI

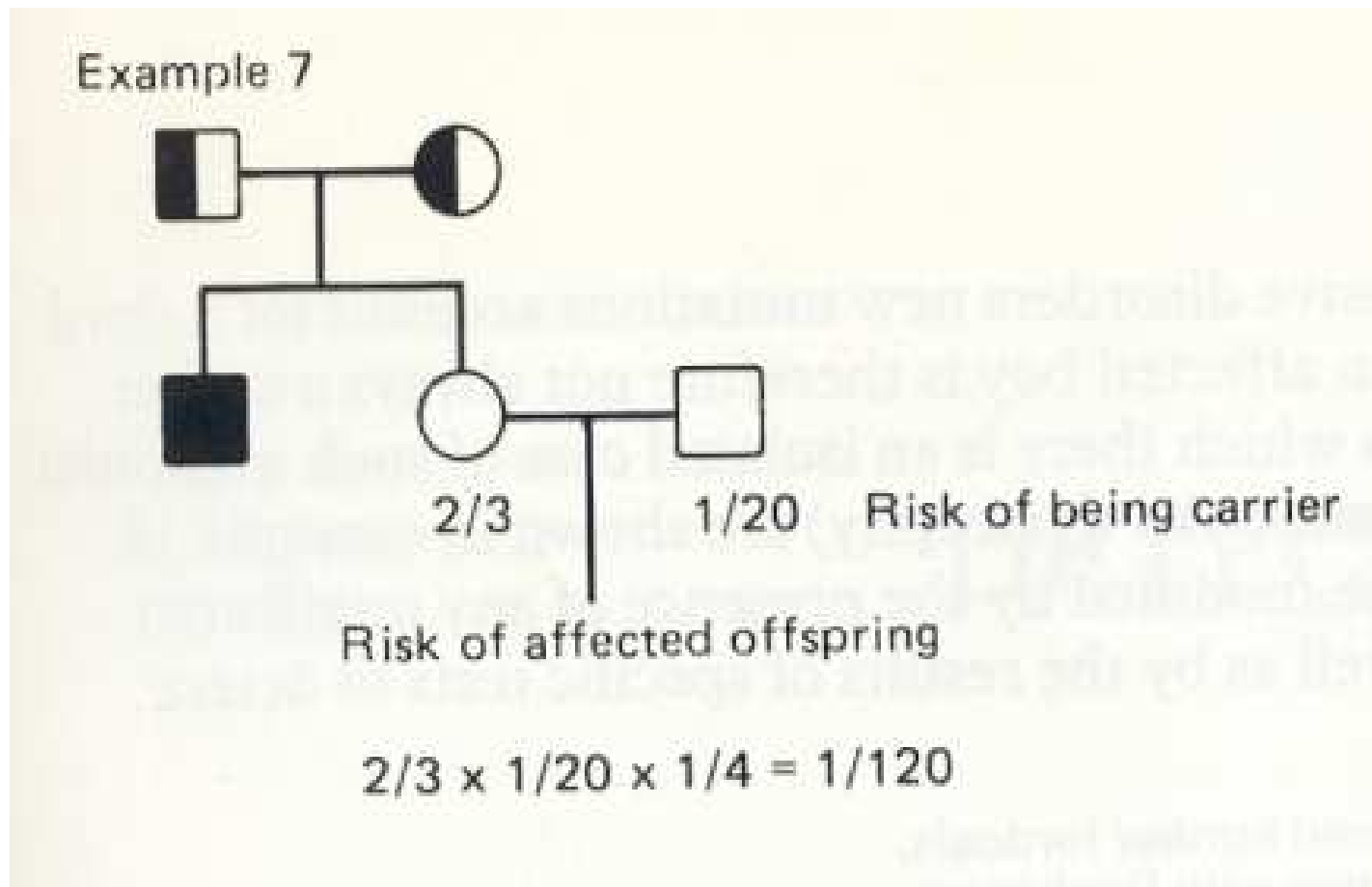
RISCHIO DI ESSERE PORTATORE NEI FAMILIARI DI UN AFFETTO DA UNA PATOLOGIA AUTOSOMICA RECESSIVA

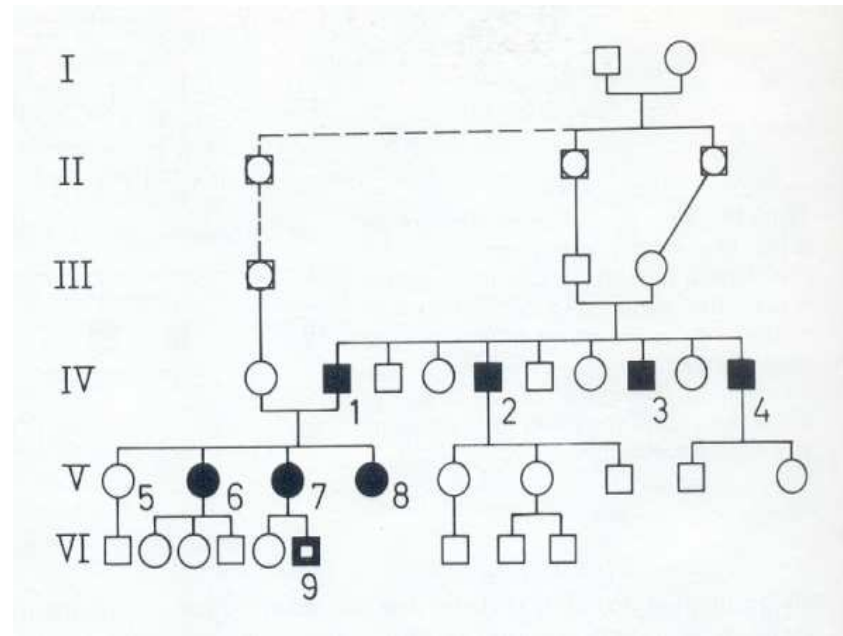
* Non ½ dato che in una persona non affetta si può escludere la omozigosi per l’allele malattia

Kingston, ABC of clinical genetics, Br Med J 1989

PROBABILITA' DI ESSERE PORTATORE NELLA FRATRIA DI UN OMOZIGOTE

Fra i non affetti 2/3 (2/4:3/4) sono portatori

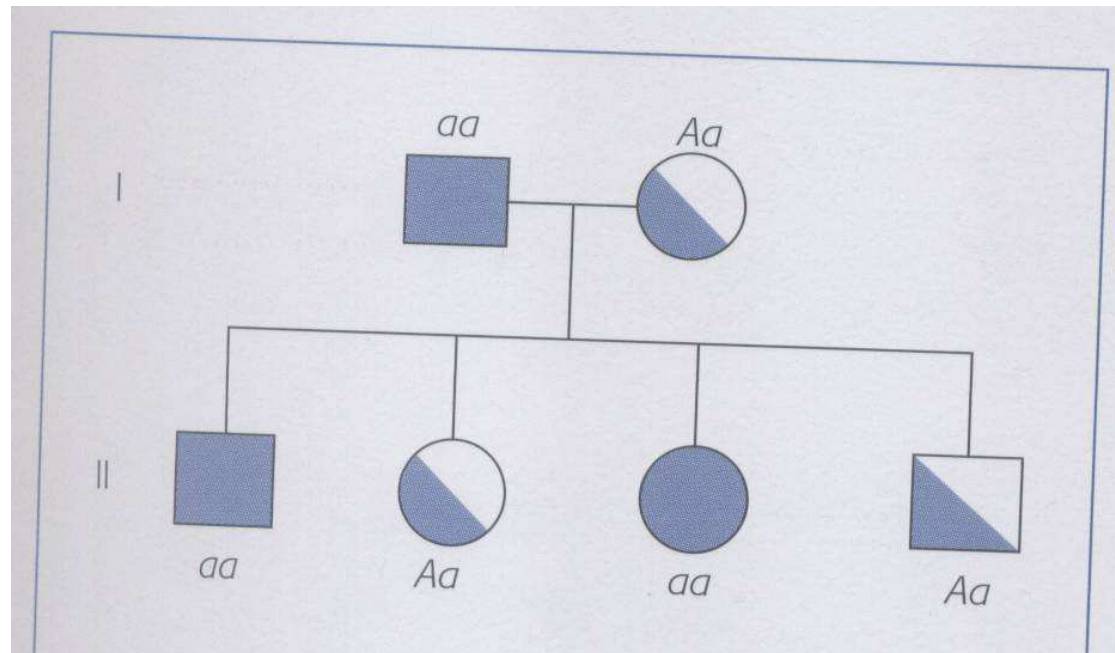
allele	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Rischio di ricorrenza di malattia AR
esempio di calcolo per Fibrosi Cistica

Kingston, ABC of clinical genetics, Br Med J 1989

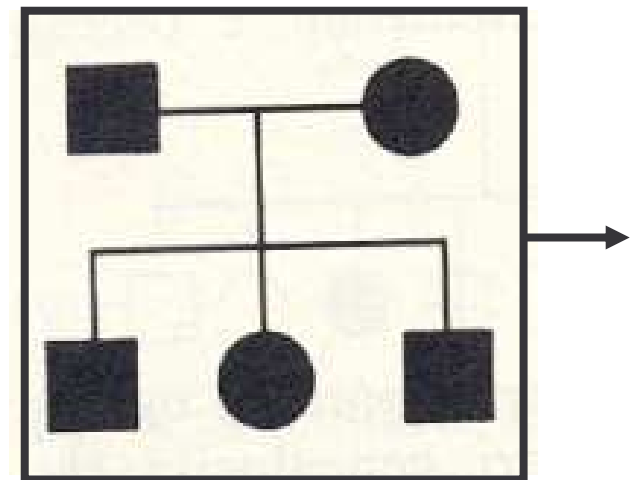
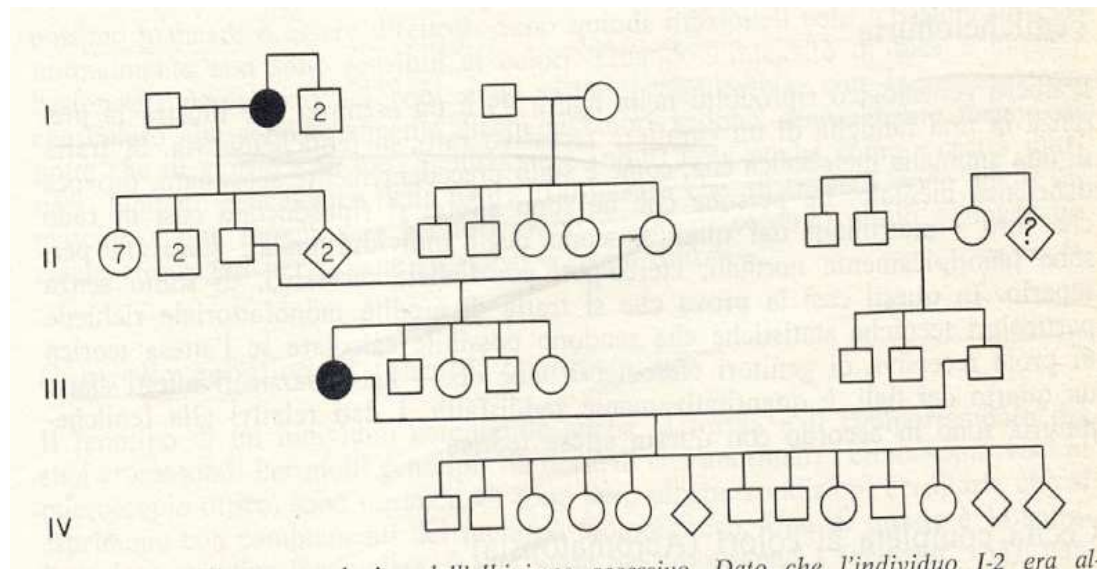
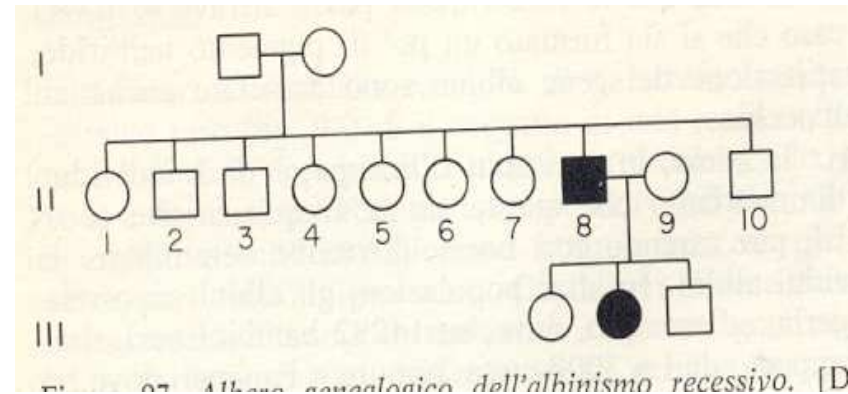
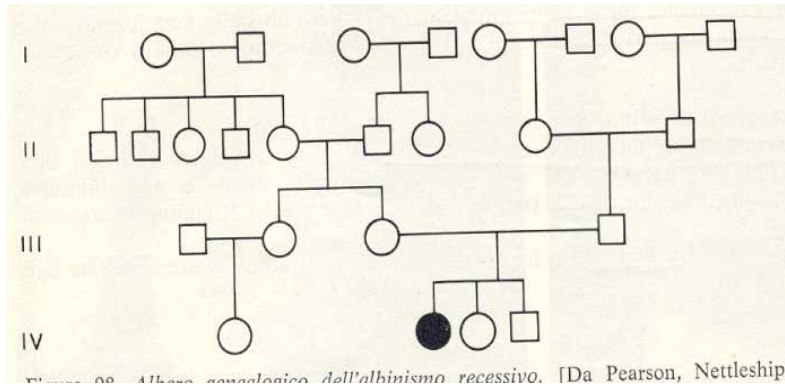
PSEUDODOMINANZA

VI, 9 : sospetto alcaptonurico

Alcaptonuria descritta da Garrod nel 1956:ereditarietà AR. Nel 1959 è stata descritta questa famiglia con fenotipo simile, ma apparentemente AD. Anni dopo gli autori hanno riconosciuto l'errore, dovuto a incrocio fra eterozigote e omozigote. Effetto della **CONSANGUINEITA'**

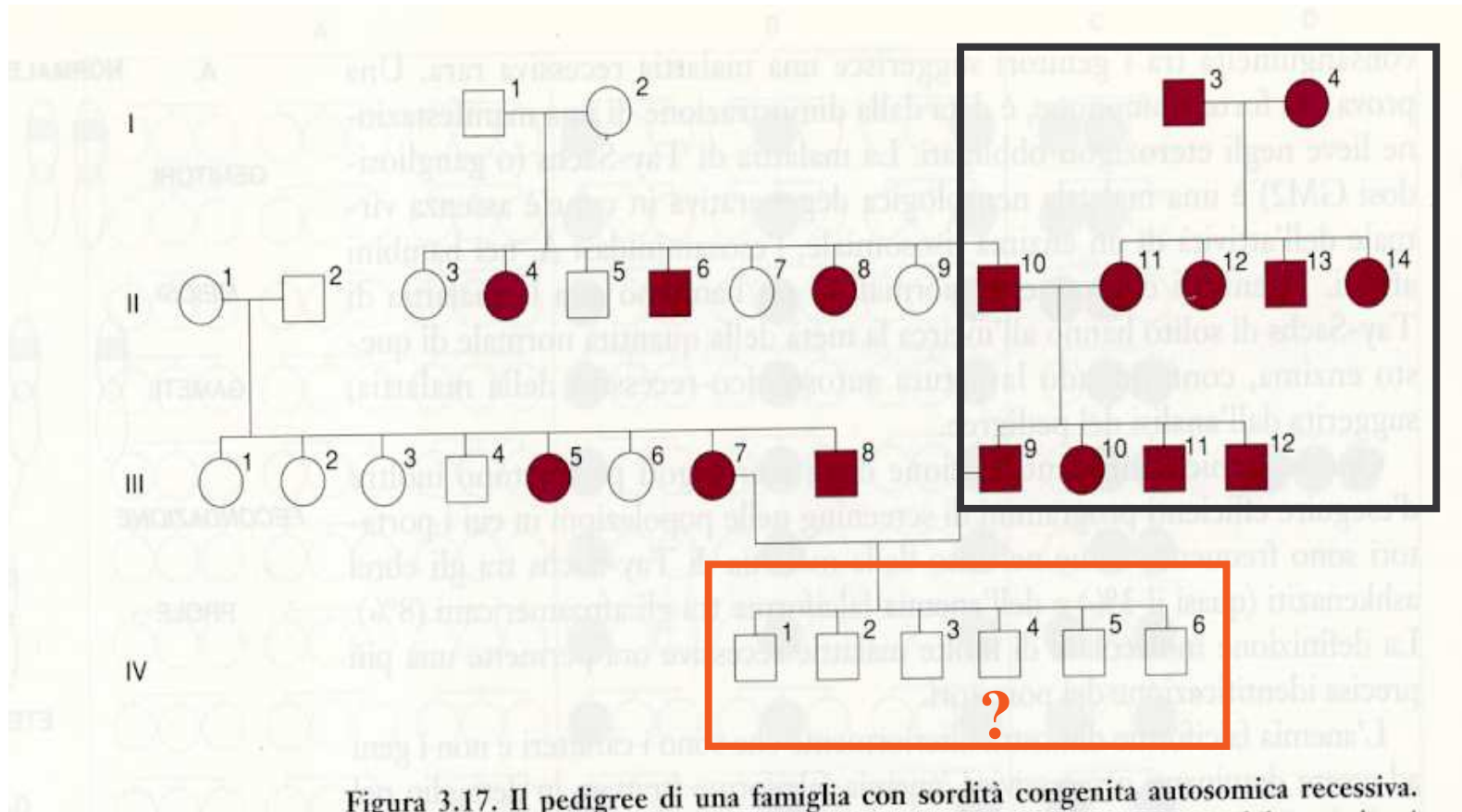
Vogel e Motulsky, Genetica Umana, McGraw-Hill 1988, Fig 3.11

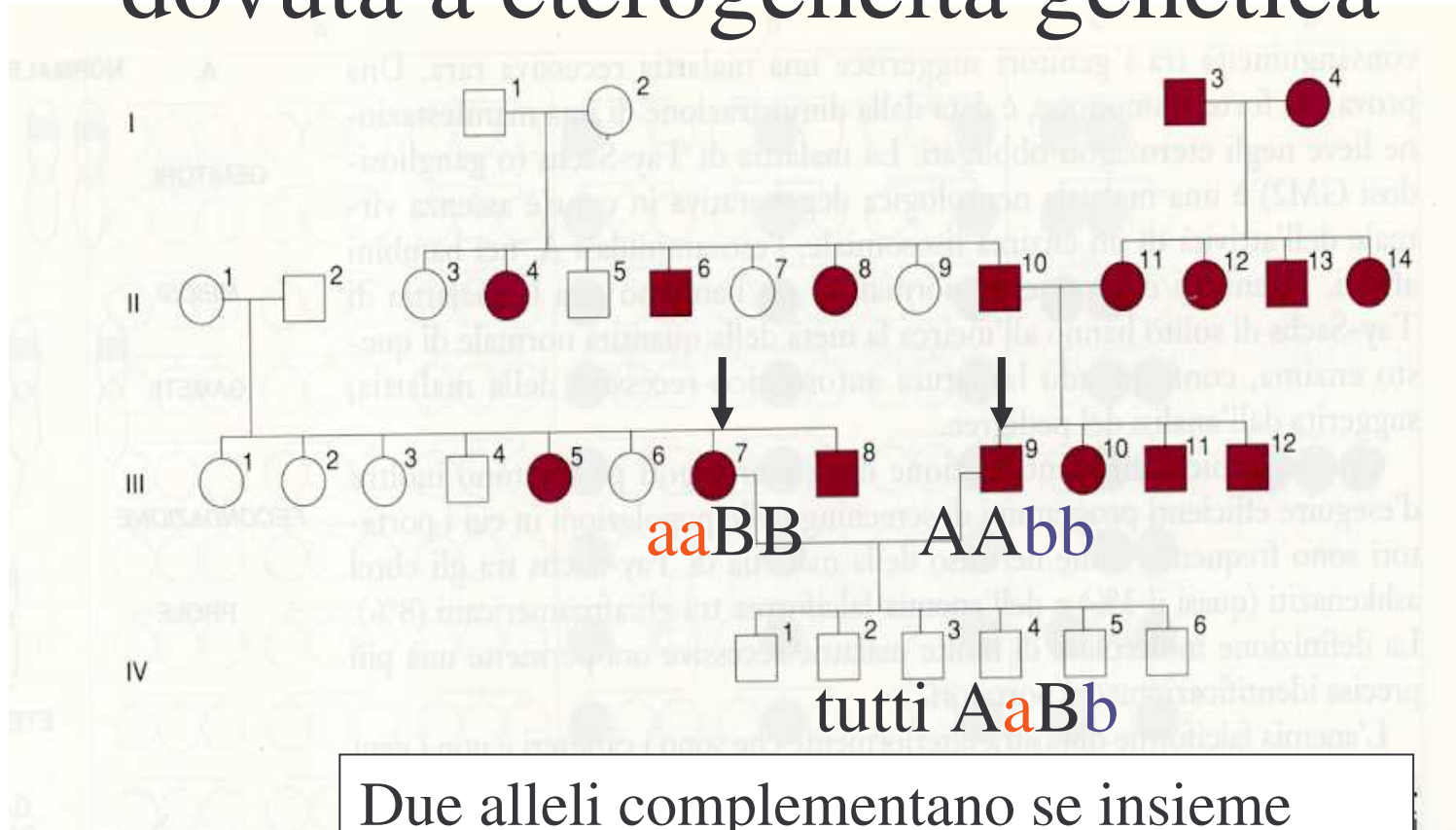
Pseudodominanza

Incrocio fra un affetto da una malattia AR e un portatore: rischio di trasmissione del 50%

Neri e Genuardi, Gen Um e Med, Fig 5.13, Elsevier Masson 2010

Albinismo AR: famiglie diverse

Stern, Principi di genetica umana, Zanichelli 1977

Famiglia con sordità AR

Figura 3.17. Il pedigree di una famiglia con sordità congenita autosomica recessiva.

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Complementazione
dovuta a eterogeneità genetica

Due alleli complementano se insieme ricostituiscono un fenotipo selvatico

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica medica, Masson 1999

ETEROGENEITA’ GENETICA
ed
ETEROGENEITA’
FENOTIPICA

ETEROGENEITA’ GENETICA

Genica o di locus (geni diversi, stessa malattia)

Es: sordità congenita, retinite pigmentosa

Allelica (mutazioni diverse nello stesso gene, stessa malattia: eterozigoti composti)

Es: Fibrosi cistica, talassemia

Di locus e allelica (geni diversi e serie allelica, stessa malattia)

Es: Osteogenesi imperfetta, emocromatosi

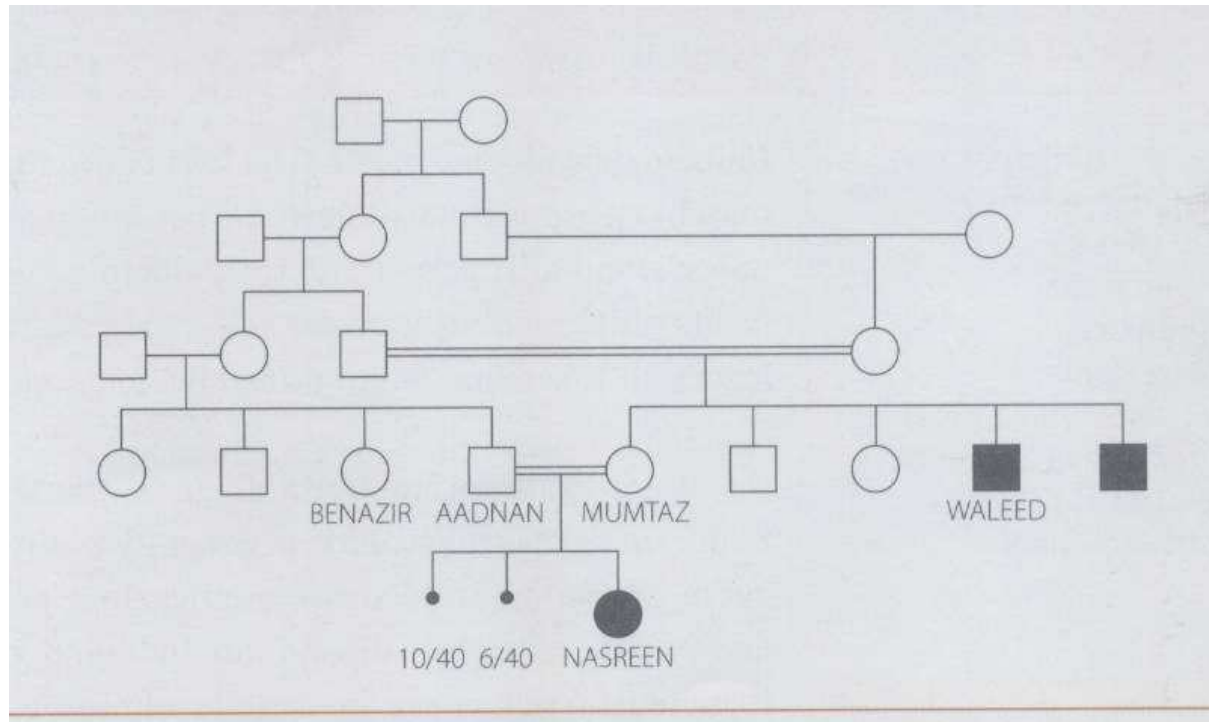
ETEROGENEITA' FENOTIPICA

Tabella 6.2 - Esempi di mutazioni alleliche e fenotipi diversi

Gene	Malattie
Distrofina	**1** – Distrofia muscolare di Duchenne **2** – Distrofia muscolare di Becker **3** – Cardiomiopatia dilatativa legata al sesso
CFTR	**1** – Fibrosi cistica **2** – CBAVD **3** – Bronchiectasie **4** – Pancreatite idiopatica **5** – Ipertripsinemia neonatale
Recettore degli androgeni	**1** – Sindrome della femminilizzazione testicolare **2** – Atrofia spino-bulbare di Kennedy **3** – Malattia di Reifenstein
RET	**1** – MEN2A **2** – MEN2B **3** – FMTC **4** – HSCR
FGFR2	**1** – Sindrome di Crouzon **2** – Sindrome di Pfeiffer **3** – Sindrome di Jackson-Weiss **4** – Sindrome di Apert **5** – Sindrome della cute girata di Beare e Stevenson
APOA1	**1** – Nefropatia amiloide **2** – Ipertrigliceridemia **3** – Amiloidosi sistemica non neuropatica **4** – Sindrome con cataratta e degenerazione della retina **5** – Ipoalfalipoproteinemia primaria **6** – Amiloidosi cardiaca e cutanea
PRNP	**1** – Malattia di Creutzfeld-Jacob **2** – Insonnia familiare fatale **3** – Sindrome di Gerstmann-Straussler

Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006

CONSANGUINEITA’

CONSANGUINEITA' in una famiglia con sordità AR

Consanguineità: la malattia AR è più frequente

Read e Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007, pg.9

COEFFICIENTE DI CONSANGUINEITA' r

Tabella 4.5. Coefficiente di relazione tra i diversi gradi di parentela

Parentela	*Grado*	*Coefficiente di relazione (r)*
Genitore-figlio	Primo	1/2
Fratelli	Primo	1/2
Zio-nipote	Secondo	1/4
Primi cugini	Terzo	1/8
Secondi cugini	Quinto	1/32

r indica la frazione di geni in comune

Gelehter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

RISCHIO di MALATTIA in CONSANGUINEI

Tipo di matrimonio	Rischio
Consanguinei di V grado	1
Consanguinei di III grado	3
Consanguinei di II grado	7
Incesto	30-50

Tabella VII.IX - Rischio aggiuntivo rispetto al rischio di specie (3%) per malattie genetiche e morte fetale nei figli di consanguinei di un paziente.

Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Phoenix 1998

MATRIMONI FRA CONSANGUINEI

Tabella 8.11 – Prevalenza dei matrimoni consanguinei in alcuni Paesi

Paese	Frequenza (%)
Kuwait	54
Arabia Saudita	54
Giordania	50
Pakistan	45
India	5-60
Siria	33
Egitto	28
Libano	25
Algeria	23
Giappone	2-4
Francia, Italia, Regno Unito, USA	2

Dallapiccola e Novelli, Genetica Medica Essenziale, Il Minotauro 2006

GRUPPI ETNICI

Malattie AR in alcuni gruppi etnici

Table 27.1. Frequency and Incidence for Selected Autosomal-Recessive Disorders in Defined Ethnic Groups in the USA

Disease	*Ethnic Group*	*Gene Frequency*	*Carrier Frequency*	*"At-Risk" Couple Frequency*	*Disease Incidence in Newborns*
Sickle cell anemia	Blacks	0.040	0.080	1:150	1:600
Tay-Sachs disease	Ashkenazi Jews	0.016	0.032	1:900	1:3600
β-Thalassemia	Greeks, Italians	0.016	0.032	1:900	1:3600
α-Thalassemia	Southeast Asians and Chinese	0.020	0.040	1:625	1:2500
Cystic fibrosis	Northern Europeans	0.020	0.040	1:625	1:2500
Phenylketonuria	Northern Europeans	0.008	0.016	1:4000	1:16000

[a] *Likelihood that both members of a couple are heterozygous for the same recessive allele (assuming nonconsanguinity and that both are of the same ethnic group).*

Emery & Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill Livingstone 2002

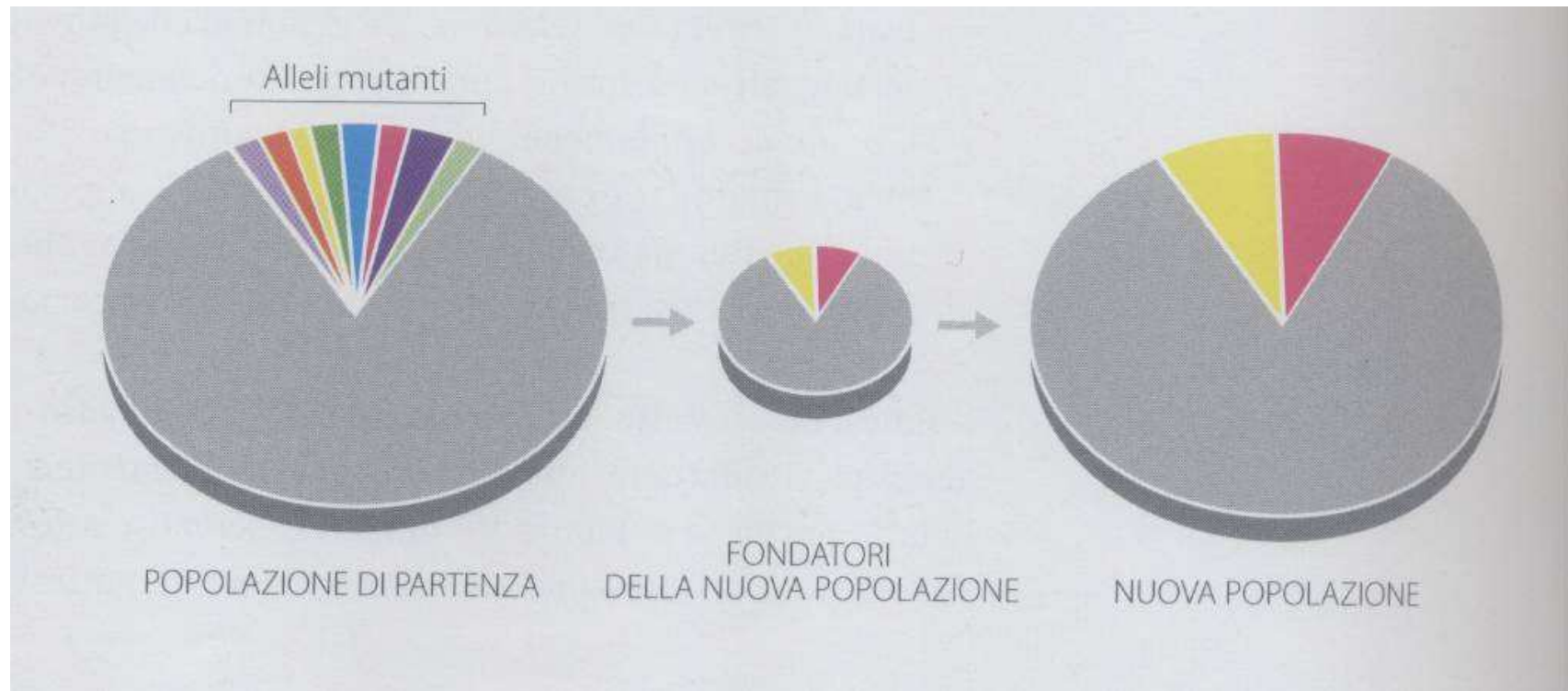
MALATTIA DI TAY-SACHS

Malattia da accumulo nei lisosomi neuronali di gangliosidi dovuta a difetto di esosaminidasi A

(a) (b) (c) (d)

Figura 10.1
(a) La caratteristica macchia rosso ciliegia nella retina di un bambino con la malattia di Tay-Sachs. **(b)** Neuroni palloniformi nel sistema nervoso centrale (frecce). **(c)** Corpi cellulari anormali osservati al microscopio elettronico. **(d)** Linfociti vacuolati. Queste sono caratteristiche tipiche delle malattie da deposito lisosomale. (Fotografie gentilmente fornite dal Dottor Ed Wraith e dal Dottor Guy Besley, Royal Manchester Children's Hospital.)

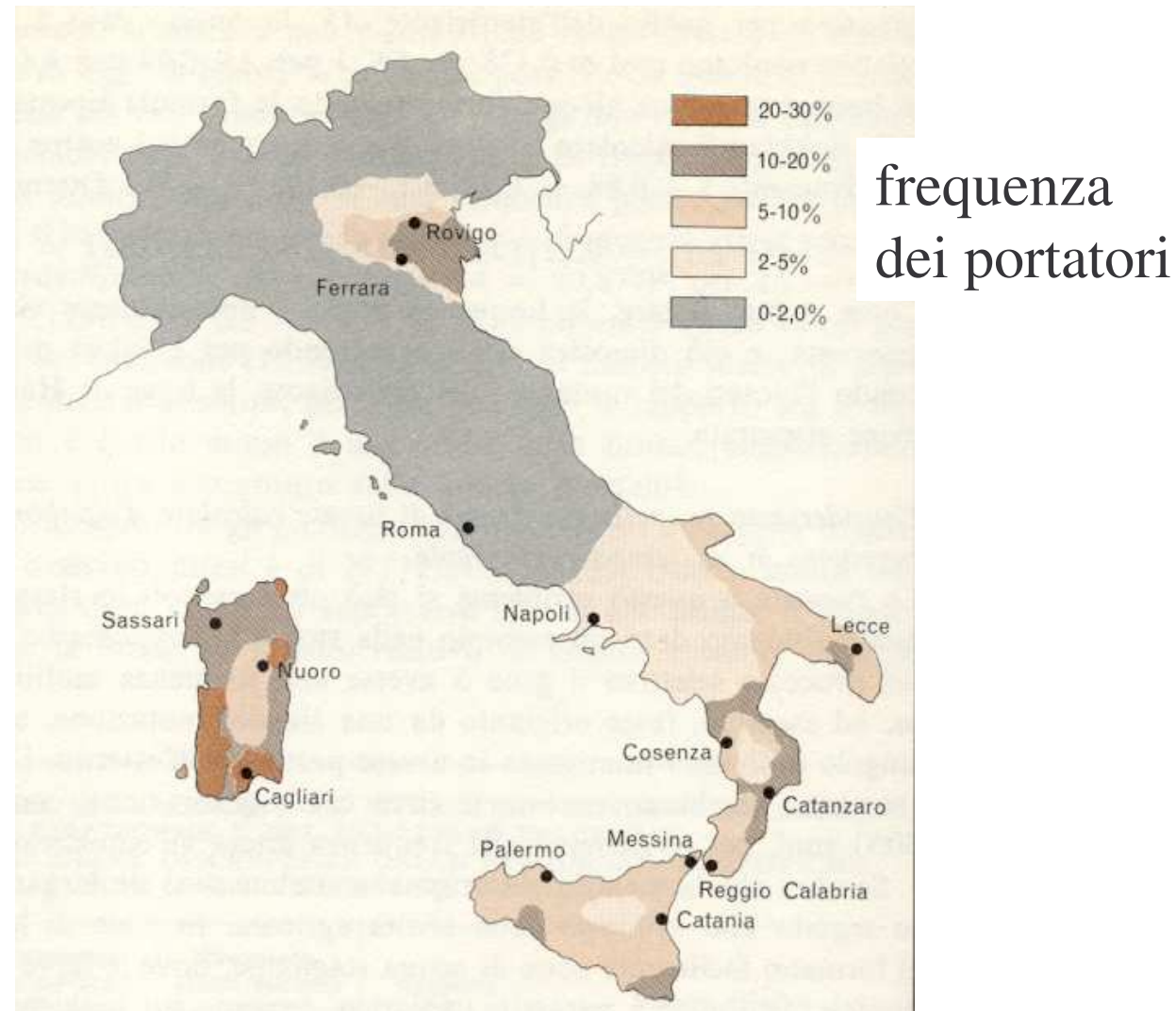
Read e Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007

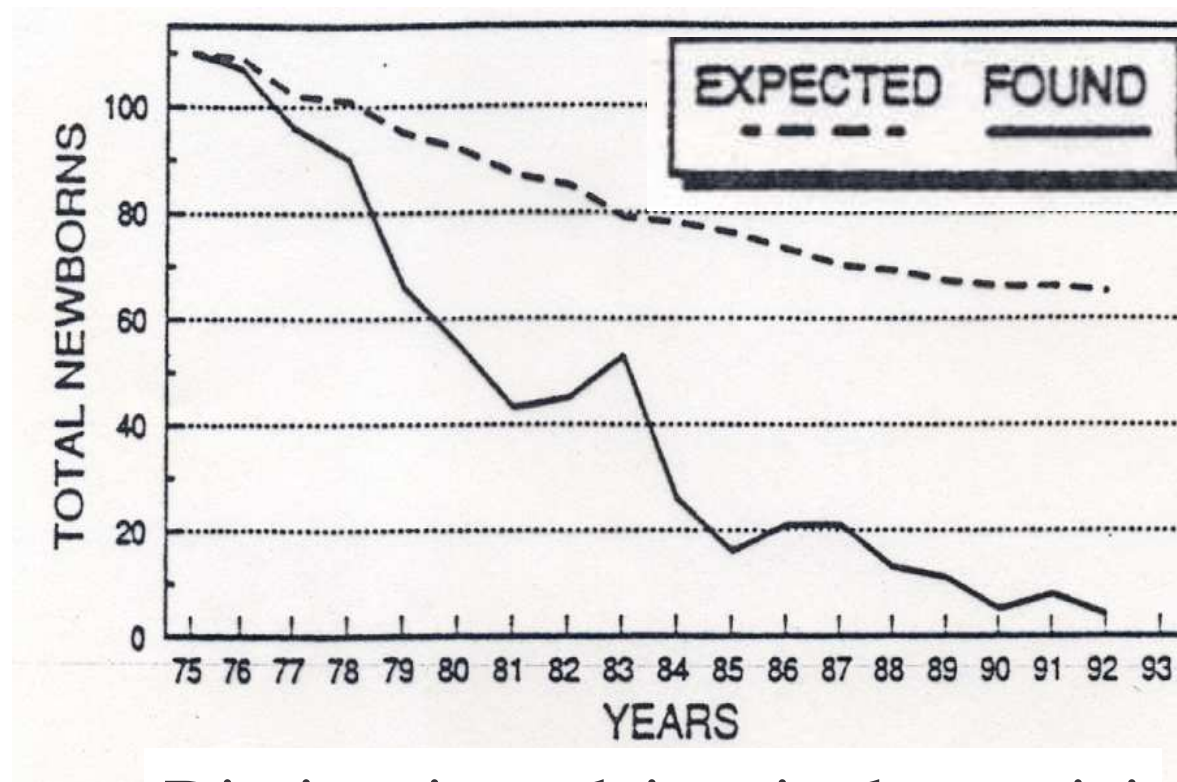
EFFETTO FONDATORE

Es: la malattia di Tay-Sachs negli Askenaziti è 100 volte più frequente che in altri gruppi etnici

Read e Donnai Genetica clinica, Zanichelli 2007

SCREENING DEI PORTATORI

Incidenza della talassemia in Italia

frequenza
dei portatori

Bodmer e Cavalli, Genetica Evoluzione Uomo, vol.2, Mondadori 1977

SCREENING DEI PORTATORI
per Talassemia in Sardegna

Diminuzione dei nati talassemici

Cao A , 1994

SCREENING NEONATALE

FENILCHETONURIA

- La forma più comune di Fenilchetonuria (**PKU**) è dovuta al difetto dell'enzima Fenilalanina Idrossilasi (PAH) che trasforma Phe in Tyr
- L'alto livello di Phe porta a un grave ritardo mentale progressivo se non precocemente diagnosticato e curato con la riduzione della Fenilalanina nella dieta

FENILCHETONURIA

Grazie allo screening neonatale la Fenilchetonuria è stata una delle prime malattie genetiche ad entrare nel campo della salute pubblica dimostrando l'efficacia del trattamento

Questo ha causato un cambiamento dell'atteggiamento verso le malattie genetiche

Scriver CR, 2007

SCREENING NEONATALE PER FENILCHETONURIA

Purves,Sadava,Orians,Heller Biologia l'informazione e l'ereditarietà Zanichelli 2005

Test di Guthrie (1963)

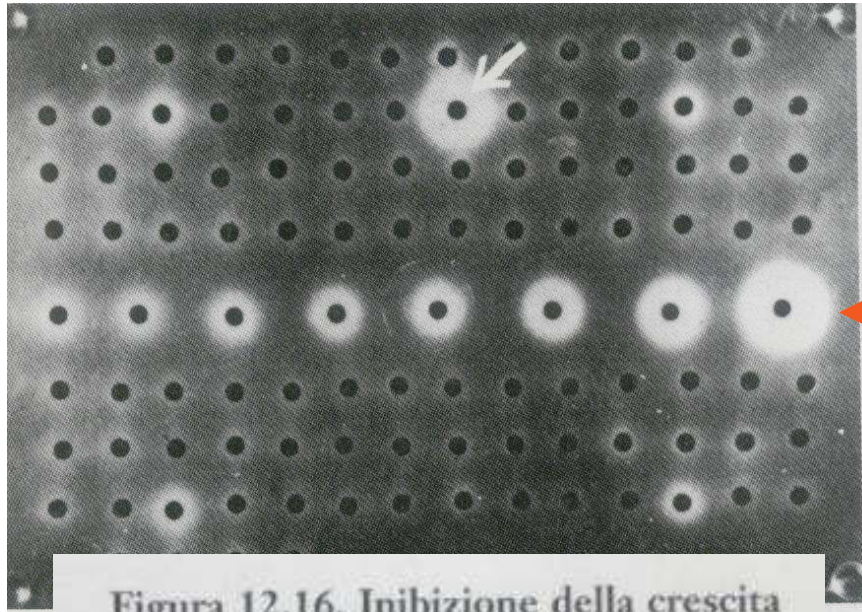



Figura 12.16. Inibizione della crescita batterica in un test di Guthrie. Nella quinta fila ci sono i dischi di controllo con concentrazioni di fenilalanina che vanno da 2 a 50 mg/dL. La *freccia* nella seconda fila indica un test positivo. (Da Levy H.L. *Genetic screening*. Adv. Hum. Genet. 1973; 4 :1-104).

Gelehrter Collins Ginsburg, Masson 1999

Ceppo di *Bacillus Subtilis* fenilalanina dipendente cresce solo se il livello di fenilalanina nel sangue è elevato.

Oggi screening PKU è compreso in screening neonatale allargato →

Screening neonatale allargato

In diverse regioni italiane si utilizza lo “screening neonatale allargato” basato sulla tandem spettrometria di massa che permette di rilevare circa 40 diversi errori congeniti del metabolismo